

Décision n°2022.0364/DC/SEM du 27 octobre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité EVUSHELD

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 27 octobre 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité EVUSHELD ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire AstraZeneca pour la spécialité EVUSHELD reçue le 12 juillet 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 22 juillet 2022 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 23 septembre 2022 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 6 octobre 2022 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 19 octobre 2022 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab), dans l'indication « traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire AstraZeneca a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, la Commission de la Transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie non rare pouvant être grave et invalidante dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce et selon les recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements curatifs de la COVID-19. En France, 36 612 627 cas de COVID-19 confirmés et 156 509 décès dus à l'infection au SARS-CoV-2 ont été recensés en date du 24 octobre 2022.
- Il n'existe pas de traitement approprié puisque du fait des données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles et de l'évolution de l'épidémie, aucun médicament ne peut être considéré comme approprié pour tous les patients.
- S'agissant d'une maladie infectieuse aiguë non rare, pouvant être grave et invalidante, et dans la mesure où il n'existe pas de traitement approprié, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

- Sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2, ce médicament est présumé innovant au regard du besoin médical non satisfait chez des patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de

la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie, et ce dans un contexte de données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles, d'évolution de l'épidémie, de sensibilité des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants et d'éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire. La quantité d'effet d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) en termes de réduction du risque de progression vers une forme sévère de la COVID-19 ou décès toutes causes à J29 est de 50,5 % chez les patients ayant des symptômes ≤ 7 jours avant la première dose (étude TACKLE). Le plan de développement est jugé adapté.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis.

Le collège rappelle qu'à date, la stratégie de traitement curatif précoce visant à prévenir l'évolution vers une forme sévère chez les patients à risque repose sur le PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) en première intention, quel que soit le variant ou le sous-lignage de SARS-CoV-2 à l'origine de l'infection.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

EVUSHELD 150 mg + 150 mg solution injectable

1 flacon de 1,5 mL tixagévimab + 1 flacon de 1,5 mL de cilgavimab

du laboratoire AstraZeneca

dans l'indication « traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui pré-sentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) et lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indications ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 27 octobre 2022.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Tixagévimab/cilgavimab
EVUSHELD 150 mg/150 mg,****Solution injectable****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 19 octobre 2022**

- COVID-19
- Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19, **sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) et lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indications** ». En effet, malgré la perte d'activité sur le sous-lignage BA.5 d'Omicron dominant en France à la date de l'évaluation qui rendra son utilisation très marginale voire nulle, considérant l'imprévisibilité de la situation épidémique et l'émergence de variants de nouveau sensibles, il est crucial de garder accessible un maximum d'options thérapeutiques, dont l'association tixagévimab/cilgavimab, même si celles-ci peuvent être jugées non pertinentes au moment de leur évaluation.

Recommandations particulières

La Commission rappelle que la mise en œuvre des traitements anti-COVID-19, ne dispense pas les patients du respect des mesures barrières et de distanciation physique dans le cadre de la lutte contre la COVID-19 et qu'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) n'est pas destiné à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.

La Commission relaye la demande de l'ANRS-MIE et des associations de patients sur la nécessité de rendre accessible en ville les anticorps monoclonaux.

En raison du contexte épidémique rapidement évolutif, la Commission souhaite une actualisation régulière des recommandations nationales afin d'adapter la stratégie de prise en charge de la COVID-19 selon les données sur la sensibilité des variants circulants aux traitements disponibles.

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indications	3
3.	Posologie et mode d'administration	3
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	5
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2	Existence de traitements appropriés	10
4.3	Mise en œuvre du traitement	15
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	15
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	15
5.	Conclusions de la Commission	21
6.	Recommandation de la Commission	21
7.	Informations administratives et réglementaires	23

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM d'EVUSHELD 150 mg/ 150 mg, solution injectable (tixagévimab/cilgavimab) dans l'indication « traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) a obtenu une AMM dans cette indication le 16 septembre 2022, à la **dose unique de 600 mg (soit deux injections intramusculaires consécutives 300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab), dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19.**

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée par le laboratoire AstraZeneca auprès de la Commission de la transparence.

A noter que la spécialité EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/150 mg, solution injectable est également indiquée dans la prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 pour laquelle la Commission de la transparence (CT) a donné un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités, avec un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) **en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement¹.**

2. Indications

→ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« Traitement

EVUSHELD est indiqué pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19, qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2 du RCP). »

→ Autre indication ayant l'AMM non concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« Prophylaxie pré-exposition

EVUSHELD est indiqué en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2 du RCP). »

3. Posologie et mode d'administration

« L'administration doit se faire dans des conditions où la prise en charge des réactions d'hypersensibilité sévères, telles que l'anaphylaxie, est possible. Les patients doivent être surveillés après l'administration selon la pratique médicale locale.

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) dans le traitement prophylactique pré-exposition de la COVID-19. 15/06/2022. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352197/fr/evusheld-tixagevimab/cilgavimab-covid-19 [Consulté le 10/08/2022].

Posologie

Prophylaxie pré-exposition

Cf RCP et recommandations en vigueur.

Traitement

La dose recommandée chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg est de 300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab (Tableau I), administrés consécutivement sous forme de deux injections intramusculaires distinctes.

EVUSHELD doit être administré dès que possible après un test virologique positif pour le SARS-CoV- 2 et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19 (voir rubrique 5.1 du RCP).

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg (voir rubrique 5.2 du RCP). La sécurité et l'efficacité d'EVUSHELD chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Administration par voie intramusculaire.

Le tixagévimab et le cilgavimab doivent être administrés consécutivement sous forme d'injections intramusculaires à des sites d'injection distincts dans deux muscles différents, de préférence dans les muscles glutéaux.

Chaque boîte contient deux flacons :

- tixagévimab solution injectable (opercule de couleur gris foncé) ;
- cilgavimab solution injectable (opercule de couleur blanche).

Tableau I. Dose recommandée

Indication	Dose d'EVUSHELD tixagévimab et cilgavimab	Dose d'anticorps	Nombre de flacons nécessaires ^a	Volume à prélever du flacon
Traitement	300 mg + 300 mg (2 boîtes d'EVUSHELD)	tixagévimab 300 mg	2 flacons (opercule de couleur gris foncé)	3,0 mL
		cilgavimab 300 mg	2 flacons (opercule de couleur blanche)	3,0 mL

^a Chaque flacon contient un sur-remplissage pour permettre le prélèvement de 150 mg (1,5 mL).

Pour les instructions de manipulation du médicament avant administration, voir rubrique 6.6 du RCP. »

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) dans l'indication concernée.

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme grave, par la suite de complications. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique de portée mondiale en raison de son caractère de contagiosité, de gravité, et de l'impact sur l'organisation du système de santé, en particulier les unités de soins intensifs.

Depuis le 31 décembre 2019, l'infection par le SARS-CoV-2, associée à la maladie pandémique COVID-19 (coronavirus disease-2019) est responsable à la date du 16 mai 2022 de 584 065 952 cas et 6 418 958 décès dans le monde, dont respectivement 243 772 549 cas et 2 058 965 décès en Europe. **En France, 35 244 073 cas de COVID-19 confirmés et 155 000 décès dus à l'infection au SARS-CoV-2 ont été recensés en date du 27 septembre 2022².**

Comme pour les autres coronavirus humains, le SARS-CoV-2 est transmis lors de contacts étroits par l'inhalation de gouttelettes infectieuses émises lors d'éternuements ou de toux par le patient. Le SARS-CoV-2 est principalement responsable d'une infection des voies respiratoires haute et/ou basse. Une forme pauci-symptomatique se manifeste dans la majorité des cas. Des rares cas de pneumopathie requérant une supplémentation en oxygène, voire un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) nécessitant une hospitalisation sont rencontrés. Une cohorte portant sur environ 28 millions de français ayant un schéma vaccinal complet (2 doses de vaccin ou 1 dose de vaccin et 1 antécédent d'infection) en date du 31 juillet 2021 a estimé le taux d'hospitalisation pour COVID-19 à 87 cas pour 100 000 personne-année et le taux de décès suite à une hospitalisation pour COVID-19 à 16 cas pour 100 000 personne-année³.

² European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Data on the daily number of new reported COVID-19 cases and deaths by EU/EEA country. Disponible sur : <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea> [Consulté le 03/10/2022].

³ Semenzato L et al. Characteristics associated with the residual risk of severe COVID-19 after a complete vaccination schedule: A cohort study of 28 million people in France. Lancet Reg Health Eur. 2022 Aug;19:100441.

Des symptômes prolongés au décours de la COVID-19 peuvent survenir même chez des personnes ayant fait des formes peu graves. Ces symptômes sont polymorphes, et peuvent évoluer de façon fluctuante sur plusieurs semaines ou mois⁴.

La transmission interhumaine étant très répandue, la mise en œuvre des mesures barrières ou la réduction des interactions sociales, ainsi que la vaccination jouent un rôle majeur dans la lutte contre la propagation du virus.

Les facteurs de risque d'évolution vers une forme grave de COVID-19⁵ :

→ situations préalablement identifiées :

- âge ≥ 65 ans ;
- pathologies cardio-vasculaires : hypertension artérielle (HTA) compliquée (avec complications cardiaques, rénales et vasculo-cérébrales), antécédent d'accident vasculaire cérébral, antécédent de coronaropathie, antécédent de chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV ;
- diabète non équilibré ou compliqué ;
- pathologies respiratoires chroniques susceptibles de décompenser lors d'une infection virale : broncho pneumopathie obstructive (BPCO), asthme sévère, fibrose pulmonaire, syndrome d'apnées du sommeil, mucoviscidose notamment ;
- insuffisance rénale chronique dialysée ;
- obésité avec indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m² ;
- cancer évolutif sous traitement (hors hormonothérapie) ;
- cirrhose au stade B du score de Child Pugh au moins ;
- immunodépression congénitale ou acquise ;
- syndrome drépanocytaire majeur ou antécédent de splénectomie ;
- maladies du motoneurone, myasthénie grave, sclérose en plaques, maladie de Parkinson, paralysie cérébrale, quadriplégie ou hémiplégie, tumeur maligne primitive cérébrale, maladie cérébelleuse progressive ;

→ La précédente liste est complétée par les données récentes précisant une gradation du risque. La liste figurant ci-dessous inclut toutes les situations comportant un surrisque significatif identifié (HR > 1) :

- Situations ou pathologies avec surrisque significatif (HR > 1 et ≤ 3) :
 - âge de 60 à 69 ans ;
 - sexe masculin ;
 - obésité (IMC ≥ 35 kg/m²) ;
 - déprivation⁶ matérielle ;
 - plusieurs comorbidités ;
 - diabète avec HbA1c ≥ 58 mmol.mol⁻¹ ;
 - pathologies entraînant une immunodépression ;
 - cancer des voies respiratoires ou autres cancers solides de diagnostic datant de moins de 5 ans ;
 - hémopathies malignes y compris si le diagnostic date de plus de 5 ans ;

⁴ HAS. Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge. Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Mis en ligne le 12 févr. 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge [Consulté le 29/11/2021].

⁵ HCSP. Avis relatif à l'actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave de COVID-19. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=942> [Consulté le 25/01/2022].

⁶ traduction de l'anglais de la "défavorisation sociale" que mesure l'indice de Townsend (Townsend deprivation index)

- chimiothérapie grade A ;
- radiothérapie dans les 6 mois précédents ;
- insuffisance rénale stade 3 à 5 (risque plus élevé si stade plus élevé) ;
- maladies neurologiques autres qu'AVC dont épilepsie ;
- BPCO, hypertension artérielle pulmonaire, asthme nécessitant la prise de corticoïdes inhalés ;
- insuffisance cardiaque, artériopathies périphériques, fibrillation auriculaire ;
- maladie thrombo-embolique ;
- fracture ostéoporotique (hanche, rachis, poignet, humérus) ;
- troubles de l'apprentissage ;
- cirrhose du foie (sans définition de stade) ;
- polyarthrite rhumatoïde, lupus systémique, psoriasis.
- Situations ou pathologies avec surrisque significatif élevé (HR >3 et ≤ 5) :
 - diabète de type 1 ;
 - drépanocytose ;
 - déficit immunitaire combiné sévère ;
 - insuffisance rénale stade 5 avec dialyse ;
- Situations ou pathologies avec surrisque significatif très élevé (HR > 5) :
 - âge ≥ 70 ans ;
 - syndrome de Down (trisomie 21) ;
 - greffe de cellules souches ;
 - chimiothérapie grade B et C ;
 - insuffisance rénale stade 5, ou greffée ;
 - syndromes démentiels ;
 - paralysie cérébrale ;
- Cas particulier des maladies rares
 - Par principe de précaution, les maladies rares, pouvant exposer les patients à une forme grave de COVID-19 doivent être également considérées comme des facteurs de risque, bien que n'ayant pas été évaluées, du fait d'un lien potentiel avec les pathologies citées ci-dessus.

Enfin, les multiples associations possibles de ces comorbidités, ou entre comorbidités et terrain génétique, peuvent entraîner un risque de forme grave élevé, voire supérieur, à celles des comorbidités isolées les plus à risque.

Les différents stades de gravité de la COVID-19 selon l'OMS sont présentés dans le Tableau II⁷.

Tableau II. Classification des stades de gravité de la COVID-19 selon l'OMS

Stades de gravité de la COVID-19	Symptômes cliniques
Critique	Défini par les critères du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), septicémie, choc septique, ou d'autres situations qui nécessitent une ventilation assistée (invasive ou non invasive) ou thérapies vasopressives.

⁷ Lamontagne F et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ. 2020.

Sévère	Défini par l'un des éléments suivants : - Saturation en oxygène < 90 % sur l'air ambiant ^a - Fréquence respiratoire > 30 respirations par minute chez l'adulte et enfants > 5 ans, ≥ 60 respirations / min chez les enfants < 2 mois, ≥ 50 chez les enfants de 2 à 11 mois, et ≥ 40 chez les enfants de 1 à 5 ans - Signes de détresse respiratoire sévère (utilisation des muscles respiratoires accessoires, incapacité à terminer des phrases complètes, et, chez les enfants, tirage sous-costal très sévère de la paroi thoracique, grognements, cyanose centrale ou présence de tout autre signes généraux de danger).
Non sévère	Défini comme l'absence de tout signes de forme sévère ou critique.

SDRA = syndrome de détresse respiratoire aiguë ; SARS-CoV-2 = syndrome respiratoire aigu sévère à Coronavirus 2 ; SpO2 = saturation en oxygène ; PaO2 / FiO2 = rapport de la pression partielle artérielle d'oxygène à la fraction d'inspiration oxygène.

^a Le panel a noté que le seuil de saturation en oxygène de 90 % pour définir un COVID-19 sévère était arbitraire et devrait être interprété avec prudence lorsqu'il est utilisé pour déterminer à quels patients des corticostéroïdes systémiques doivent être proposés. Par exemple, les cliniciens doivent utiliser leur jugement pour déterminer si une faible saturation en oxygène est un signe de gravité ou est normale pour un patient atteint d'une maladie pulmonaire chronique. De même, une saturation > 90-94 % de l'air ambiant peut être anormale si le clinicien soupçonne que ce nombre est sur une tendance à la baisse. En règle générale, en cas de doute, le groupe spécial a suggéré de se tromper en considérant la maladie aussi grave.

Par ailleurs, l'OMS a élaboré une échelle à 11 points de progression clinique des patients atteints de COVID-19 (EPC-OMS), allant du score 0 (patient non infecté) à 10 (patient décédé)⁸.

Tableau III. Echelle de progression clinique des patients atteints de COVID-19 (EPC-OMS)

Etat du patient	Description	Score
Non infecté	Patient non infecté ; virus à ARN non détecté	0
En ambulatoire : infection légère	Patient asymptomatique ; virus à ARN détecté	1
	Patient symptomatique, non-oxygéno-requérant	2
	Patient symptomatique, oxygéno-requérant	3
Hospitalisation : infection modérée	Patient hospitalisé, sans oxygénothérapie	4
	Patient hospitalisé avec oxygénation par masque ou pinces nasales	5
Hospitalisation : infection sévère	Patient hospitalisé avec oxygénation par VNI ou à haut débit	6
	Patient intubé et sous VM ; pO2/FiO2 ≥ 150 ou SpO2/FiO2 ≥ 200	7
	Patient sous VM ; pO2/FiO2 < 150 (SpO2/FiO2 < 200) ou vasopresseurs	8
	Patient sous VM ; pO2/FiO2 < 150 et vasopresseurs, dialyse ou ECMO	9
Décès	Patient décédé	10

ECMO : Oxygénation par membrane extracorporelle ; FiO2 : fraction d'inspiration oxygène ; PaO2 = pression partielle artérielle d'oxygène ; SpO2 = saturation en oxygène ; VM : ventilation mécanique ; VNI : ventilation non invasive.

Depuis le dernier trimestre de 2020, de nouveaux variants préoccupants du SARS-CoV-2 ont émergé dans plusieurs régions du monde : B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.427/B.1.429 (Epsilon), B.1.617.2 (Delta), B.1.1.529 (Omicron) et ses sous-lignages. Le variant Omicron se caractérise par une forte transmissibilité (supérieure à celle du variant Delta), ainsi qu'une sévérité moins importante que les variants préoccupants l'ayant précédé comme lignage majoritaire depuis le début

⁸ WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. Lancet Infect Dis. 2020 Aug;20(8):e192-e197. Epub 2020 Jun 12. Erratum in: Lancet Infect Dis. 2020 Oct;20(10):e250.

de l'épidémie. Celles-ci seraient sensiblement les mêmes qu'il s'agisse du sous-lignage BA.1 ou des sous-lignages BA.4 et BA.5⁹.

Depuis juin 2021, la surveillance des variants menée par Santé Publique France (SPF) s'appuie sur :

- une stratégie globale intégrant le criblage des tests positifs permettant de suspecter de manière réactive les variants préoccupants (*variants of concern* ou VOC) connus ;
- une cartographie des types de virus circulant en France et la détection de nouveaux variants via le séquençage ;
- une surveillance épidémiologique renforcée afin de repérer tout signal épidémiologique (hausse de l'incidence, par exemple) qui pourrait constituer une alerte, compte tenu de la forte suspicion de transmissibilité accrue de ces nouveaux variants.

L'évolution de la stratégie de criblage consiste non plus à assigner l'infection à un variant spécifique mais à rechercher des mutations d'intérêt. Actuellement, trois d'entre elles sont qualifiées de mutation d'intérêt : E484K, E484Q et L452R. Les mutations E484K, E484Q et L452R ont été sélectionnées car elles sont associées à une possible augmentation de transmissibilité (L452R) ou à un possible échappement immunitaire (L452R, E484K et E484Q)¹⁰.

Le variant Omicron possède un nombre important de mutations, mais aucune des trois mutations n'était incluse dans la stratégie de criblage déployée en France jusqu'au 20 décembre 2021. Depuis cette date, le criblage repose sur une stratégie qui intègre une combinaison de mutations spécifiques à Omicron (comme la délétion 69/70 et les substitutions K417N, S371L-S373P et Q493R)¹¹.

En semaine 41 (10 au 16 octobre 2022), selon les données de SPF, le taux d'incidence s'est stabilisé au niveau national et dans la majorité des régions métropolitaines mais restait en augmentation chez les plus âgés. **Le taux de reproduction effectif était de 1,04. Au niveau national, le taux d'incidence était de 577 cas pour 100 000 habitants.** Le sous-lignage BA.5 d'Omicron est devenu omniprésent (93% des séquences interprétables lors de l'enquête Flash de la semaine 40 du 3 octobre) et le sous-lignage BA.4 représentait 6% des séquences interprétables de l'enquête Flash S40¹². Parmi les sous-lignages de BA.5, la détection du sous-lignage BQ.1.1 est en augmentation, avec 2%, 7% et 16% des séquences interprétables au cours des enquêtes Flash S38, S39 et S40, respectivement. Il est cependant encore trop tôt pour évaluer le possible impact de BQ.1.1 sur la dynamique de l'épidémie.

La spécialité est destinée à traiter une maladie non rare pouvant être grave et invalidante dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce et selon les recommandations nationales en termes de stratégie d'utilisation des traitements curatifs de la COVID-19.

⁹ Shrestha LB et al. Evolution of the SARS-CoV-2 omicron variants BA.1 to BA.5: Implications for immune escape and transmission. Rev Med Virol. 2022 Jul 20:e2381.

¹⁰ Santé Publique France. Circulation des variants : nouvelle stratégie de criblage par la recherche de mutations d'intérêt. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/circulation-des-variants-nouvelle-strategie-de-criblage-par-la-recherche-de-mutations-d-interet> [Consulté le 23/11/2021].

¹¹ Santé Publique France. Variant Omicron : quelle surveillance mise en place ? Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2021/variant-omicron-quelle-surveillance-mise-en-place> [Consulté le 03/01/2022].

¹² Santé Publique France. COVID-19 : Point épidémiologique hebdomadaire / N°138 / Situation au 20 octobre 2022. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-20-octobre-2022> [Consulté le 24/10/2022].

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

Pour rappel, la maladie évolue classiquement en deux phases :

- une phase initiale d'environ une semaine à date de la contamination, au cours de laquelle prédomine la réplication virale,
- et une phase secondaire dominée par les phénomènes inflammatoires.

La prise en compte de ces deux phases est importante pour prescrire au mieux les thérapeutiques. Ainsi, des antiviraux d'efficacité prouvée seraient plus utiles au cours de la première phase, alors que des traitements immunomodulateurs d'efficacité prouvée pourraient être utiles lors de la phase inflammatoire secondaire¹³.

Antiviraux

Le VEKLURY (remdesivir) est un antiviral qui a obtenu une AMM européenne le 20 décembre 2021 dans le traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

Le PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) 150 mg/ 100 mg en comprimés pelliculés, est actuellement pris en charge par la solidarité nationale pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la COVID-19¹⁴. Ce médicament a obtenu une AMM européenne en date du 28 janvier 2022¹⁵.

Ces antiviraux semblent conserver une activité sur les différents variants du SARS-CoV-2¹⁶.

Anticorps monoclonaux

L'immunisation passive par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2 est une option thérapeutique offerte dans le traitement curatif de la COVID-19 confirmée par un test PCR positif, chez les patients âgés de 12 ans et plus et à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie (patients immunodéprimés, à risque de complications ou âgés de plus de 80 ans) ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19, et dans un délai maximum de 5 à 7 jours après le début des symptômes.

Cependant, les données actuelles concernant les sous-lignée BA.4 et BA.5 d'Omicron, suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du bebtelovimab (non disponible en France) et du cilgavimab, un des deux anticorps de l'association EVUSHELD, qui semble moins impacté^{17,18,19,20}. L'utilisation de ces anticorps est donc conditionnée par l'évolution des variants (et sous-lignées) au cours de la pandémie.

¹³ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans le Covid-19. 25 novembre 2020.

¹⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir). COVID-19. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3334227/fr/paxlovid-pf-07321332-l-ritonavir-covid-19 [Consulté le 28/04/2022].

¹⁵ EMA. Human medicine European public assessment report (EPAR): Paxlovid. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/paxlovid> Consulté le [01/02/2022].

¹⁶ Takashita E et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. N Engl J Med. 2022 Apr 14;386(15):1475-1477.

¹⁷ Yamasoba D et al. Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium. Neutralisation sensitivity of SARS-CoV-2 omicron subvariants to therapeutic monoclonal antibodies. Lancet Infect Dis. 2022 Jul;22(7):942-943.

¹⁸ Conseil scientifique Covid-19. Avis du 19 juillet 2022. Vivre avec les variants : la pandémie n'est pas terminée – mieux adapter. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/dossiers-de-presse/article/conseil-scientifique-covid-19> [Consulté le 03/10/2022].

¹⁹ DGS Urgent N°2022-66. Evolution de la prise en charge face aux sous-variants BA.4 et BA.5. 11/07/2022. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/professionnels/article/dgs-urgent> [Consulté le 03/10/2022].

²⁰ FDA. FDA releases important information about risk of COVID-19 due to certain variants not neutralized by Evusheld. Disponible sur : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-releases-important-information-about-risk-covid-19-due-certain-variants-not-neutralized-evusheld> [Consulté le 03/10/2022].

Le groupe MabTher – ANRS MIE²¹ considère qu'à la vue des récentes données : « bien que l'activité résiduelle d'EVUSHELD puisse être considérée satisfaisante lors qu'administré en préventif, le groupe considère qu'elle n'est vraisemblablement pas suffisante pour un usage curatif dans l'environnement BA.5 actuel. Toutefois, l'environnement de la circulation des variants est très évolutif. A titre d'exemple, des données récentes montrent que l'EVUSHELD récupère une partie de son activité vis-à-vis du variant BA.2.75 alors que le bebtelovimab, qui conserve à ce jour in vitro une capacité de neutralisation puissante vis-à-vis de tous les autres variants omicron, verrait son activité réduite contre ce variant BA.2.75 (13). Inversement, il a également été montré dans ce travail une perte de l'activité d'EVUSHELD et du bebtelovimab sur le variant BQ.1.1²²»

En raison de la circulation actuelle et majoritaire du sous-lignage BA.5 en France (93 % des tests criblés), la stratégie de traitement curatif précoce visant à prévenir l'évolution vers une forme sévère chez les patients à risque repose sur :

- le PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir), en première intention quel que soit le variant ou le sous-lignage de SARS-CoV-2 à l'origine de l'infection ;
- En cas de contre-indication :
 - le VEKLURY (remdesivir), en alternative au PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) et compte tenu de l'activité limitée d'EVUSHELD vis-à-vis des sous-lignages BA.4 et BA.5 d'Omicron ;
 - EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) chez les patients ayant une contre-indication formelle au PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) et en cas de contre-indication rénale particulière ou d'impossibilité d'accès au VEKLURY (remdesivir)¹⁸.

Le groupe MabTher- ANRS MIE « ne souhaite pas écarter l'EVUSHELD de l'arsenal thérapeutique de la France, mais recommande de restreindre son utilisation en curatif aux situations où l'administration de PAXLOVID ou de remdesivir sont contre-indiqués ou encore dans le contexte d'une infection par un sous-variant documenté pour lesquels l'EVUSHELD garderait une activité neutralisante significative *in vitro*. »²¹

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/150 mg sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en traitement curatif de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.

²¹ Rapport du 23 octobre 2022 – Actualisation de l'avis du 24 juin 2022 sur les modalités d'utilisation de PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) et d'EVUSHELD pour une indication en curatif.

²² Imprinted SARS-CoV-2 humoral immunity induces convergent Omicron RBD evolution Yunlong Cao et al. bioRxiv 2022.09.15.507787; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.09.15.507787>

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Biothérapie (anticorps monoclonaux)						
RONAPREVE (casirivimab/ imdevimab) <i>Roche</i>	Oui	RONAPREVE est indiqué dans le traitement de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	18/05/2022	Important en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement (ISP)	La spécialité RONAPREVE (casirivimab/imdevimab) apporte en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et ayant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	Oui
XEVUDY (sotrovimab) <i>GlaxoSmithKline</i>	Oui	XEVUDY est indiqué pour le traitement des adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	18/05/2022	Important en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement (ISP)	La spécialité XEVUDY (sotrovimab) apporte en cas de souche de SARS-CoV-2 sensible au traitement, une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et ayant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	Oui

Molécule chimique (antiviraux)

PAXLOVID (nirmatrelvir/ ritonavir) <i>Pfizer</i>	Non	PAXLOVID est indiqué dans le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les patients adultes qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	06/04/2022	Important (ISP)	La spécialité PAXLOVID (PF-07321332/ritonavir) apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des patients adultes atteints de la COVID-19 qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	Oui
VEKLURY (remdesivir) <i>Gilead</i>	Non	VEKLURY est indiqué pour le traitement de la maladie COVID-19 chez les adultes qui ne nécessitent pas une oxygénothérapie et qui sont à risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.	NA	NA	NA	Non

1 *classe pharmaco-thérapeutique

2 A noter que la spécialité VEKLURY (remdesivir) dispose également d'une AMM dans la même situation clinique qu'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis en l'absence de demande de remboursement dans cette indication par le laboratoire

3 Gilead. Il est retenu comme un comparateur cliniquement pertinent si une demande d'évaluation est sollicitée.

5

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Les patients infectés par le SARS-CoV-2 doivent suivre un protocole sanitaire qui repose sur les principes suivants : s'isoler immédiatement, réaliser un test de dépistage et surveiller son état de santé.

La prise en charge des patients atteints de formes symptomatiques de la COVID-19 est principalement symptomatique. La mise en place d'un traitement de support adapté à l'état du patient constitue la référence.

Le standard de soins consiste en une prise en charge hospitalière des patients symptomatiques avec des formes graves de la COVID-19, comportant un traitement de soutien (*supportive care*), principalement pour prévenir la détérioration de la fonction respiratoire des patients. Ce traitement de soutien peut inclure : une oxygénothérapie, une ventilation mécanique invasive, une oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO), des vasopresseurs, un traitement antibiotique pour prévenir ou traiter les infections secondaires et une hémodialyse. Elle inclut désormais les corticoïdes dans les formes graves et critiques de la COVID-19.

Le HCSP a précisé que le traitement de soutien constituant le standard de soins actuel, dit *standard of care* (SOC), demeure le traitement de référence, quelle que soit la gravité de la COVID-19²³.

→ Conclusion

Il existe des comparateurs cliniquement pertinents à EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.2.3 Traitements appropriés

Les comparateurs cliniquement pertinents d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/150 mg identifiés sont les anticorps monoclonaux sotrovimab (XEVDY) et l'association casirivimab/imdevimab RONAPREVE ; ainsi que les antiviraux PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) et VEKLURY (remdesivir).

A noter que les données actuelles concernant les sous-lignées BA.4 et BA.5 d'Omicron, suggèrent une perte d'activité neutralisante *in vitro* importante de la plupart des anticorps monoclonaux à l'exception du cilgavimab, un des deux anticorps de l'association EVUSHELD qui est faiblement impacté.

Malgré leur activité qui semble conservée vis-à-vis des sous-lignées et des variants du SARS-CoV-2, les nombreuses interactions médicamenteuses du PAXLOVID (nirmatrelvir/ritonavir) et la toxicité rénale du VEKLURY (remdesivir) limite leur usage chez certains patients à haut risque de forme sévère de COVID-19, pouvant être polymédiqués ou souffrant d'insuffisance rénale sévère.

Par ailleurs, du fait de l'évolution de l'épidémie et de la sensibilité des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire relayées par les associations de patients, aucun médicament ne peut être considéré comme approprié pour tous les patients.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

²³ HCSP. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdesivir et tocilizumab). 28 janvier 2021. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=980> [Consulté le 10/08/2022].

4.3 Mise en œuvre du traitement

S'agissant d'une maladie infectieuse aigue non rare, pouvant être grave et invalidante, et dans la mesure où il n'existe pas de traitement approprié et que EVUSHELD fait actuellement partie des options thérapeutiques en traitement curatif, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

Le traitement doit être administré dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché le 16 septembre 2022, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg /100 mg, solution injectable représente une nouvelle modalité de prise en charge de la COVID-19 qui est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité, de tolérance et d'impact sur l'organisation des soins dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

4.5.2 Données disponibles

L'efficacité et la tolérance de EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) ont été évaluées dans une étude de phase III (TACKLE) contrôlée *versus* placebo, randomisée, en double aveugle et multicentrique. Au total, 910 patients adultes non hospitalisés atteints de la COVID-19 légère ou modérée pour lesquels un diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 a été confirmé en laboratoire et n'ayant pas été vaccinés contre la COVID-19 ont été randomisés.

La randomisation a été stratifiée selon le temps écoulé depuis l'apparition des symptômes (≤ 5 jours ou ≥ 5 jours) et selon le risque (élevé ou faible) d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 (incluant les patients âgés ≥ 65 ans, les patients immunodéprimés et ceux atteints de comorbidités comme le cancer ou les pathologies chroniques).

A noter que cette étude n'a pas été réalisée dans le contexte épidémiologique actuel avec la circulation de nouveaux variants pouvant avoir un impact sur l'efficacité du traitement.

4.5.2.1 Efficacité

Méthodologie

L'étude TACKLE a été réalisée dans 95 centres dans 14 pays (aucun centre français) (date de début de recrutement : janvier 2021). A noter que le laboratoire a fourni le rapport intermédiaire de l'étude TACKLE comprenant 2 dates de *cut-off* : le 21 août 2021 (analyse principale d'efficacité jusqu'au jour 29) et le 14 janvier 2022 (analyse secondaire clé jusqu'au jour 169 – uniquement concernant le premier critère secondaire d'efficacité hiérarchisé).

Les critères d'inclusion comportaient :

- Adultes ≥ 18 ans ;
- Infection au SARS-CoV-2 documentée par un test (antigénique ou PCR) réalisé sur des échantillons du tractus respiratoire haut (rhinopharyngé, oropharyngé, nasal ou salivaire) prélevés 3 jours ou moins avant le jour de l'administration du traitement à l'étude (J1) ;
- Score OMS de progression clinique de la COVID-19 > 0 et < 4 ;
- Recevant le traitement au plus tard dans les 7 jours après l'apparition du premier symptôme (parmi ceux listés ci-dessous) ou de la fièvre (mesurée par la prise de la température corporelle) : fièvre ou sensation de fièvre, toux, essoufflement ou difficulté à respirer au repos ou à l'effort, maux de gorge, douleurs corporelles ou douleurs musculaires, fatigue, céphalées, frissons, obstruction ou congestion nasale, écoulement nasal, survenue d'une perte du goût ou de l'odorat, nausées ou vomissements, diarrhée, survenue d'un état confusionnel (patients ≥ 60 ans), perte de l'appétit ou diminution de l'alimentation (patients ≥ 60 ans), nécessité d'augmenter la supplémentation en oxygène chez les patients sous oxygène à l'état basal ;
- Ayant un ou plusieurs symptômes parmi les suivants dans les 24 heures précédant l'administration du traitement à l'étude : toux, maux de gorge, essoufflement ou difficulté à respirer au repos ou à l'effort, douleurs corporelles ou douleurs musculaires, fatigue, céphalées, frissons, obstruction ou congestion nasale, écoulement nasal, nausées ou vomissements, diarrhée, perte du goût ou de l'odorat ;
- Saturation d'oxygénation $\geq 92\%$ au repos dans les 24 heures précédant le jour de l'administration du traitement à l'étude, sauf si le patient recevait une supplémentation en oxygène de façon chronique pour une affection pulmonaire sous-jacente ;
- Contraception efficace ;
- Consentement éclairé du patient.
- Au moins 60% des patients inclus devaient être à risque élevé de progression vers une maladie COVID-19 sévère, telle que définie par l'un des éléments suivants :
 - ≥ 65 ans et plus au moment de la randomisation ;
 - < 65 ans et présentant au moins l'une des conditions suivantes : cancer, maladie pulmonaire chronique ou asthme modéré à sévère, obésité ($\text{IMC} \geq 30$) ; hypertension artérielle, maladie cardiovasculaire (y compris antécédents d'accident vasculaire cérébral), diabète, maladie rénale chronique, maladie hépatique chronique, état d'immunodépression dû à une greffe d'organe solide, de sang ou de moelle osseuse, déficit immunitaire, VIH, utilisation de corticostéroïdes ou d'autres médicaments immunosuppresseurs, drépanocytose, tabagisme actuel ou passé.

Les critères de non-inclusion comportaient, entre autres, des antécédents d'hospitalisation ou une hospitalisation actuelle pour COVID-19 ou la nécessité d'une hospitalisation ou d'un suivi médical dans une clinique ou un service d'urgence selon l'investigateur.

Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir l'association tixagévimab/cilgavimab en une dose unique de 600 mg par voie intramusculaire (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab consécutivement) ou le placebo.

Le critère de jugement principal composite a été :

- la survenue d'une forme sévère de COVID-19 : pneumonie ou hypoxie (avec saturation $< 90\%$ et/ou détresse respiratoire sévère) et un score de progression clinique WHO ≥ 5 ou
- le décès toutes causes à J29.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- ➔ critère hiérarchisé (composite) : décès toutes causes ou le taux d'hospitalisation en raison de complications/séquelles liées à la COVID-19 à J169.

- critères exploratoires : l'incidence des insuffisances respiratoires à J29, la détection de l'ARN du SARS-CoV-2 dans les écouvillons nasaux jusqu'à J29, des paramètres pharmacocinétiques et l'incidence des anticorps anti AZD7442.

L'analyse principale des critères de jugement principal et secondaire a été réalisée sur la population *modified full analysis* (c'est-à-dire les patients randomisés recevant le traitement ≤ 7 jours après le début des symptômes et n'étant pas hospitalisés à l'inclusion).

Résultats

A la date de l'analyse principale, la durée médiane de suivi dans chaque groupe était de 84 jours. Au total, 42,7% des patients ont rapporté au moins une déviation importante au protocole mais équilibrées entre les deux groupes. Les plus fréquemment rapportées concernaient la catégorie « autres écarts importants » (39,1%) dont la majorité étaient liés à la tenue du journal électronique du patient.

Population de l'étude

Aux dates de *cut-off*, 1 014 patients ont été inclus dont 910 patients ont été randomisés : 456 patients dans le groupe EVUSHELD et 454 dans le groupe placebo. A cette date, 35 patients (3,8%) sont sortis de l'étude (3,5 % dans le groupe EVUSHELD versus 4,2 % dans le groupe placebo) dont 1,2% pour cause de décès et 0,2% pour cause d'événement indésirable. Parmi la population *mFAS*, il y avait 413 patients dans le groupe EVUSHELD et 421 patients dans le groupe placebo.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population FAS ; n=903)

À l'inclusion, les caractéristiques des patients ont été comparables entre les deux groupes. L'âge médian a été de 46,0 ans (dont 12,8% ≥ 65 ans) ; 49,6 % étaient des hommes. La majorité des patients avait ≥ 1 (89,6%) facteurs de risque prédéfinis par le protocole de développer une forme sévère de la COVID-19 dont les plus fréquemment rapportés étaient l'obésité (IMC > 30 kg/m² ; 43 %), le tabagisme (40,3 %), une hypertension artérielle (28,3 %), un diabète (12 %), une pathologie pulmonaire chronique ou un asthme (12%), un cancer (4%), une maladie rénale chronique (2%), une maladie hépatique chronique (2%) et un statut immunodéprimé (5%). A l'inclusion, 83,9% des patients (n=758/903) avaient une sérologie SARS-CoV-2 négative.

Résultats sur les critères de jugement d'efficacité

A la date du *cut-off* du 21 août 2021, dans la population *modified full analysis* (*mFAS* correspondant aux patients non hospitalisés ayant des symptômes de COVID-19 ≤ 7 jours avant la première dose ; n=834), l'incidence des formes sévères de COVID-19 ou décès toutes causes à J29 en tant que critère de jugement principal a été plus faible dans le groupe EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) que dans le groupe placebo : 4,4 % (18/407) versus 8,9 % (37/415) ; soit une **réduction du risque relatif de 50,5 %** ; IC_{95%} : [14,6 ; 71,3] ; p = 0,0096 par rapport au placebo (RRR = 50,38% ; IC_{95%} : [14,38 ; 71,25] ; p = 0,010 à la date de *cut-off* du 14 janvier 2022). D'après le RCP : « Jusqu'au Jour 29, 7 décès avaient été signalés, 3 dans le bras EVUSHELD et 4 dans le bras placebo. Sur les 7 décès, 2 n'étaient pas liés à la COVID-19. Les deux étaient dans le bras EVUSHELD et ont contribué au critère composite principal. »

Des analyses pré-spécifiées (test hiérarchisé) ont suggéré que chez les patients ayant reçu un traitement ≤ 5 jours ou ≤ 3 jours après le début des symptômes, EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) a réduit le risque de développer un COVID-19 sévère ou de décès par rapport au placebo de 66,93% (IC_{95%} : [31,11 ; 84,12]) et 88,01 % (IC_{95%} : [9,40 ; 98,41]), respectivement.

Concernant le critère de jugement secondaire hiérarchisé évalué à la date de *cut-off* du 14 janvier 2022, le nombre de décès toutes causes ou le taux d'hospitalisation en raison de complications/séquelles liées à la COVID-19 à J169 a été plus faible dans le groupe EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) que dans le groupe placebo : 5,0 % (20/413) *versus* 9,8 % (40/421) ; soit une **réduction du risque relatif de 49,11 %** ; IC_{95%} : [14,47 ; 69,72] ; p = 0,009 par rapport au placebo. Aucun décès n'a été signalé dans le groupe placebo contre 3 décès dans le groupe EVUSHELD. Une analyse en sous-groupes (population *mFAS*) a mis en évidence que l'impact sur le nombre de décès toutes causes ou le taux d'hospitalisation en raison de complications/séquelles liées à la COVID-19 à J169 semble plus prononcé chez les patients séronégatifs.

Résultats sur les autres critères de jugement secondaires exploratoires

Une diminution de l'incidence des insuffisances respiratoires a été observée à J29 avec une diminution du risque relatif de 71,86% (IC_{95%} [0,25 ; 92,06] ; p nominal = 0,036). Une diminution du même ordre de grandeur a été observée à J169 (0,7% *versus* 2,6% respectivement ; diminution du risque relatif de 71,77% (IC_{95%} [-0,05 ; 92,03])).

La charge virale a été analysée de façon exploratoire dans cette étude ce qui ne permet pas de conclure sur la négativation attendue de la charge virale. Néanmoins, les résultats suggèrent une réduction significative de la charge virale à J6 dans le groupe de patients ayant reçu EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) comparé au groupe placebo (différence d'environ 0,21 log₁₀ copies/mL).

D'après le RCP : « jusqu'au jour 169, après l'administration d'une dose unique d'EVUSHELD (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab), des anticorps anti-tixagévimab, anti-cilgavimab et anti-tixagévimab/cilgavimab ont été détectés à la suite du traitement chez 5,2 % (14/271), 10,7 % (33/307), et 10,7 % (37/346) des participants chez qui la présence d'ADA pouvait être évaluée, respectivement. »

Activité antivirale

Des données de séquençage ont été recueillies à l'inclusion pour 834 des 903 patients (n=413/452 dans le groupe AZD7442 et n=421/451 dans le groupe placebo). Au niveau d'une fraction allélique ≥ 25%, la proportion de participants infectés par des variants préoccupants ou des variants d'intérêt était équilibrée entre les groupes de traitement, incluant, d'après le RCP : « *les participants infectés avec Alpha (139 qui ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 119 sous placebo), Bêta (0 qui a reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 1 sous placebo), Gamma (37 qui ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 46 sous placebo), Delta (33 qui ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 33 sous placebo), Lambda (11 qui ont reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 9 sous placebo) et Mu (0 qui a reçu le tixagévimab et le cilgavimab et 2 sous placebo).* » De fait, aucun patient inclus dans l'étude TACKLE n'a été infecté par le variant Omicron.

La sensibilité de ces variants a été testée *in vitro* ; la réduction de la sensibilité était < 10 fois.

4.5.2.2 Tolérance

Selon le RCP actuellement en vigueur :

« *Un total de 452 patients adultes non hospitalisés atteints de formes légères à modérées de COVID-19 a reçu 300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab, par injection intramusculaire, dans une étude de traitement de phase III. Le profil de sécurité dans son ensemble était similaire à celui rapporté chez les participants qui ont reçu 150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab dans les études de prophylaxie. L'effet indésirable le plus fréquent (≥ 1%) était la réaction au site d'injection (2,4 %).* »

4.5.3 Plan de développement

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, le plan de développement d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) 150 mg/150 mg comporte 3 études cliniques de phase III d'efficacité et de tolérance (ACTIV-2, ACTIV-3 et DisCoVeRy).

Etudes	Description de l'étude	Disponibilité des résultats
ACTIV-2 NCT04518410	Etude de phase II/III évaluant l'efficacité et la tolérance d'une dose unique de AZD7442 (300 mg IV ou 600 mg IM) par rapport au placebo dans la prévention des hospitalisations et des décès à J28. Population : patients ayant une maladie COVID-19 légère à modérée et non hospitalisés.	Etude en cours : Résultats finaux Q1 2023
ACTIV-3 NCT04501978	Etude de phase III évaluant l'efficacité d'une dose unique AZD7442 (600 mg IV) par rapport au placebo, en association aux traitements standard, pour le rétablissement suite à une infection au SARS-CoV-2, évaluée 90 jours après randomisation chez des patients adultes hospitalisés. Population : patients ayant une maladie COVID-19 sévère et étant hospitalisés.	Etude en cours : 1ers résultats attendus pour Q1 2022. Résultats finaux Q2 2023
DisCoVeRy NCT04315948	Etude de phase III évaluant l'efficacité d'une dose unique de AZD7442 (600 mg IV) par rapport au placebo, chez des patients adultes hospitalisés pour COVID-19.	Etude en cours : 1ers résultats attendus pour Q2 2022. Résultats finaux Q2 2023

4.5.4 Conclusion

Actuellement, la vaccination associée aux mesures dites « barrières »²⁴ constituent les piliers de la prévention de l'infection SARS-CoV-2, permettant de prévenir l'infection par le coronavirus et l'apparition d'une forme symptomatique de la COVID-19 pouvant évoluer vers une forme grave de la maladie.

Pour les sujets cas contacts ou infectés, un protocole sanitaire doit être respecté et repose sur les principes suivants : s'isoler immédiatement, réaliser un test de dépistage et surveiller son état de santé.

Toutefois, des études récentes ont montré qu'environ 50 % des personnes immunodéprimées (variable selon le type d'immunodépression) ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet étaient séronégatives après la 3ème dose de vaccin. De plus, au vu de l'émergence de nouveaux variants préoccupants (possiblement moins sensibles aux vaccins disponibles actuellement), les autres traitements préventifs et curatifs par antiviraux permettant de contribuer à réduire le risque de développer les formes graves de la maladie, les hospitalisations et les décès, constituent une arme complémentaire à celle de la vaccination pour lutter efficacement contre la pandémie, en particulier chez les sujets faiblement ou non répondeurs à la vaccination.

Dans ce contexte, l'immunisation passive par l'intermédiaire d'anticorps monoclonaux neutralisant la protéine de spicule (S) du SARS-CoV-2 est une option thérapeutique offerte contre la COVID-19 chez les patients dans le cadre du dispositif d'accès précoce. Cependant, du fait des données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles, de l'évolution de l'épidémie, de la sensibilité des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants et des éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire, aucun

²⁴ Les mesures dites « barrières » sont définies par le Ministère des solidarités et de la santé et consistent par appliquer ces actions : aérer les pièces le plus souvent possible ; respecter une distance d'au moins deux mètres avec les autres ; porter un masque chirurgical ou en tissu de catégorie 1 quand la distance de deux mètres ne peut pas être respectée ; limiter au maximum ses contacts sociaux ; tousser ou éternuer dans son coude ou dans un mouchoir ; se moucher dans un mouchoir à usage unique ; se laver régulièrement les mains ou utiliser une solution hydro-alcoolique ; saluer sans serrer la main et arrêter les embrassades ; éviter de se toucher le visage ; utiliser les outils numériques (TousAntiCovid). Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-la-covid-19/article/les-gestes-barrieres> [Consulté le 22/07/2021].

médicament ne peut être considéré comme approprié pour tous les patients. Il est donc nécessaire d'avoir à disposition le plus d'options thérapeutiques possibles, utilisées selon la sensibilité du virus.

Compte tenu :

- du besoin médical non satisfait chez des patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 et étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie dans un contexte de données cliniques encore limitées avec les différents traitements disponibles, d'évolution de l'épidémie, de sensibilité des anticorps monoclonaux vis-à-vis des variants circulants et d'éventuels variants à venir du SARS-CoV-2 en France et des difficultés d'accessibilité de ces traitements sur l'ensemble du territoire ;
- de la quantité d'effet de EVUSHELD en termes de réduction du risque de progression vers une forme sévère de la COVID-19 ou décès toutes causes à J29 de 50,5 % chez les patients ayant des symptômes $\leq$ 7 jours avant la première dose (étude TACKLE) ;
- du profil de tolérance acceptable ;

Et malgré :

- l'absence de données cliniques chez les sujets séropositifs ou vaccinés, ainsi que les sujets ayant une immunodépression sévère ;
- les incertitudes sur la transposabilité des résultats de l'étude clinique à la pratique clinique et du contexte épidémique actuel, en raison de l'absence de données d'efficacité clinique sur le variant Omicron.

Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, de tolérance, de parcours de soins (impact organisationnel), sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de EVUSHELD.
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante.
- ☒ Le médicament comble le besoin médical actuellement partiellement couvert

Au regard des critères satisfaits, EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) est susceptible d'être innovant, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab). Une moindre proportion de formes sévères de COVID-19 ou de décès toutes causes à J29 chez les patients traités par EVUSHELD a été démontrée dans l'étude TACKLE.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie non rare pouvant être grave et invalidante.
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- ➔ EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab). Une moindre proportion de formes sévères de COVID-19 ou de décès toutes causes à J29 chez les patients traités par EVUSHELD a été démontrée dans l'étude TACKLE.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis de EVUSHELD.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) dans l'indication « traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19, sous réserve de la sensibilité de la souche de SARS-CoV-2 vis-à-vis d'EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) et lorsque les alternatives ne peuvent être utilisées en raison de contre-indications ».

En effet, malgré la perte d'activité sur le sous-lignage BA.5 d'Omicron dominant en France à la date de l'évaluation qui rendra son utilisation très marginale voire nulle, considérant l'imprévisibilité de la situation épidémique et l'émergence de variants de nouveau sensibles, il est crucial de garder accessible un maximum d'options thérapeutiques, dont l'association tixagévimab/cilgavimab, même si celles-ci peuvent être jugées non pertinentes au moment de leur évaluation.

6. Recommandation de la Commission

Demande d'autorisation d'accès précoce

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission rappelle que la mise en œuvre des traitements anti-COVID-19, ne dispense pas les patients du respect des mesures barrières et de distanciation physique dans le cadre de la lutte contre la COVID-19 et qu'**EVUSHELD (tixagévimab/cilgavimab) n'est pas destiné à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.**

La Commission relaye la demande de l'ANRS-MIE et des associations de patients sur la nécessité de rendre accessible en ville les anticorps monoclonaux.

En raison du contexte épidémique rapidement évolutif, la Commission souhaite une actualisation régulière des recommandations nationales afin d'adapter la stratégie de prise en charge de la COVID-19 selon les données sur la sensibilité des variants circulants aux traitements disponibles.

Demandes de données

Compte tenu de l'utilisation en monothérapie fonctionnelle pouvant faire craindre la sélection de variants résistants, surtout chez les patients ayant une excrétion virale prolongée (immunodéprimés), la Commission recommande la mise en place d'une cohorte de suivi de ce traitement anti-COVID-19. Elle aura pour objectif d'évaluer l'efficacité immuno-virologique et clinique dans ces divers groupes de patients et de suivre le risque d'émergence de résistance potentielle. La Commission souhaite être destinataire de toute nouvelle donnée permettant de réévaluer l'intérêt de ce traitement.

Par ailleurs, la Commission souhaite que des essais cliniques sur ce traitement en association puissent être prochainement mis en place.

Autres demandes

La Commission regrette que les études cliniques avec ces anticorps monoclonaux n'aient pas inclus des sujets à haut risque (immunodéprimé sévère) pour lesquels ces traitements sont particulièrement destinés.

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 29 septembre 2022 Date d'examen et d'adoption : 19 octobre 2022	
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (audition) : ANRS-MIE, SPILF	
Expertise externe	Oui	
Présentation concernée	EVUSHELD 150 mg / 150 mg solution injectable 1 flacon de 1,5 mL tixagévimab + 1 flacon de 1,5 mL de cilgavimab (CIP : 34009 302 542 6 4)	
Demandeur	AstraZeneca	
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 16 septembre 2022	
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle. Renouvellement non restrictif.	
Classification ATC	J06BD J06BD03	Anticorps monoclonaux antiviraux Tixagévimab et cilgavimab

EVUSHELD 150 mg/150 mg,, 19 octobre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr